



19 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 100 20 852 A 1**

51 Int. Cl.⁷:
C 07 D 209/42
C 07 D 401/02
C 07 D 471/04
C 07 D 487/04
A 61 K 31/52

21 Aktenzeichen: 100 20 852.5
22 Anmeldetag: 28. 4. 2000
43 Offenlegungstag: 31. 10. 2001

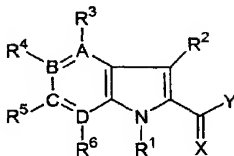
DE 100 20 852 A 1

71 Anmelder:
ASTA MEDICA AG, 01277 Dresden, DE

72 Erfinder:
Beckers, Thomas, Dr., 60596 Frankfurt, DE; Baasner, Silke, Dr., 61137 Schöneck, DE; Klenner, Thomas, Dr., 55218 Ingelheim, DE; Mahboobi, Siavosh, Priv.-Doz. Dr., 93053 Regensburg, DE; Pongratz, Herwig, Dr., 93051 Regensburg, DE; Frieser, Markus, Dr., 93142 Maxhütte-Haidhof, DE; Hufsky, Harald, 85080 Gaimersheim, DE; Hockemeyer, Jörg, Dr., 28279 Bremen, DE; Fiebig, Heinz-Herbert, Prof. Dr., 79110 Freiburg, DE; Burger, Angelika, Priv.-Doz. Dr., 79104 Freiburg, DE; Böhmer, Frank-D., Priv.-Doz. Dr., 07778 Dorndorf-Steudnitz, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- 54 2-Acryl-indolderivate und deren Verwendung als Antitumormittel
57 Die Erfindung betrifft neue Indol- und Heteroindolderivate der allgemeinen Formel I

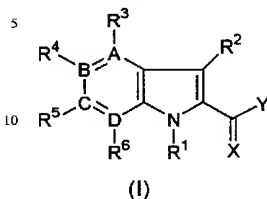


(I)

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, deren Herstellung und die Verwendung von Indolderivaten der allgemeinen Formel I als Antitumormittel.

DE 100 20 852 A 1

[0001] Die Erfindung betrifft neue Indol- und Heteroindolderivate der allgemeinen Formel I



15 deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, deren Herstellung und die Verwendung von Indol- und Heteroindolderivaten der allgemeinen Formel I als Antitumormittel.

[0002] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt in der Bereitstellung von neuen Wirkstoffen für die Tumorerkrankung bei Säugetieren.

20 [0003] In der deutschen Offenlegungsschrift Nr. DE 25 01 468 werden 1-Alkyl-2-pyridinylcarbonyl-substituierte Indolverbindungen, deren Herstellung und deren Verwendung als Fibrinolytika oder Thrombolytika beschrieben. Eine Antitumormutwirkung ist weder beschrieben noch nahegelegt.

[0004] In der belgischen Patentschrift Nr. BE 637355 werden 2-Benzoyl-substituierte Indolverbindungen als Zwischenprodukte in einer Grignard-Reaktion zu den entsprechenden 1-Amino-alkyl-1-Hydroxy-Derivaten (Phenylindolyl-alkanolamine) umgesetzt. Eine biologische Wirkung der Zwischenprodukte ist nicht beschrieben noch dem Durchschnittsfachmann nahegelegt.

25 [0005] In der deutschen Offenlegungsschrift Nr. DE 20 37 998 wird ein Verfahren zur Herstellung von 2-Benzoyl-, 2-Acetyl-, 2-Propionyl und 2-p-Toluoylindol beschrieben, wobei die Klasse der 2-Acylindole als "verhältnismäßig unzugänglich" beschrieben wird. Auf die Verwendung der 2-Acylindole als Zwischenprodukte bei der Herstellung von Phenylindolyl-alkanolamine-Sedativa gemäß der vorstehend genannten belgischen Patentschrift Nr. 637 355 wird verwiesen. Die Verwendung der 2-Acylindole zur Herstellung von Farbstoffen, Alkaloiden, Pflanzenhormonen und Proteinen ist ohne nähere Angaben bloß erwähnt. Eine Verwendung der 2-Acylindole als Arzneimittel ist weder offenbart noch nahegelegt.

35 [0006] In der Publikation mit dem Titel "Nucleophilic Substitution of C-Hydrogen on the Five-membered Ring of Indoles" von John A. Joule in Progress in Heterocyclic Chemistry, 86VK, 7200.6-11, Seiten 45-65 wird auf Seite 50 die Herstellung von Hydroxy-2-indolyl-(2-Hydroxymethyl)phenyl-methan, auf Seite 54 die Herstellung von 2-Benzoylindol und auf Seite 55 die Herstellung von 2-Cyclopropylcarbonylindol beschrieben. Eine medizinische Verwendung der genannten Verbindungen ist weder offenbart noch nahegelegt.

40 [0007] In der Publikation von David St. C. Black et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1989, S. 425-426 wird die Herstellung von 2-(p-Chlorphenylcarbonyl)-3-methyl-4,6-dimethoxy-indol und dessen Verwendung als Zwischenprodukt bei der Synthese Indolhaltiger Makrocyclen beschrieben.

[0008] In der am 02. Mai 1972 erteilten US Patentschrift Nr. 3,660,430 von Meier E. Freed et al. sind 3-Phenyl-substituierte 2-Benzoylindol-Verbindungen, deren Herstellung und deren Verwendung als ZNS Beruhigungsmittel beschrieben.

45 [0009] In der am 24. September 1974 erteilten US Patentschrift Nr. 3,838,167 von Charles D. Jones ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-Acyl-indolverbindungen beschrieben. Als einziges Beispiel für ein in 3-Position unsubstituiertes 2-Benzoylindol wird 2-(3-Bromobenzoyl)-7-trifluormethylindol genannt. Bezüglich der Verwendung als ZNS Beruhigungsmittel wird auf die vorstehend genannte US Patentschrift 3,660,430 verwiesen.

50 [0010] In der Publikation von Michael D. Varney et al., J. Med. Chem. 1994, 37, Seiten 2274-2284 werden 2-Benzoyl-(meta-Position: H, Trifluormethyl oder Methyl) und 2-Cyclohexylcarbonyl-indolverbindungen als Zwischenprodukte zur Herstellung von HIV-Proteaseinhibitoren beschrieben. Eine biologische Wirkung für die Zwischenprodukte ist weder offenbart noch nahegelegt.

55 [0011] In der Publikation von Gordon W. Gribble et al., J. Org. Chem. 1992, 57, 5891-5899 werden 2-(2-Carboxy)-benzoyl- und in 5-Position mit Wasserstoff oder Methoxy substituierte 2-(5-Carboxy-pyridin-4-yl)-indolderivate als Zwischenprodukte für die Synthese von Benzo[h]carbazol bzw. 6H-Pyrido[4,3-b]carbazolen beschrieben. Eine biologische Wirkung für die Zwischenverbindungen ist weder offenbart noch nahegelegt.

[0012] In der Publikation von S. Cenini, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 111 (1996) 37-41, ist die Palladium oder Ruthenium katalysierte Synthese von im Indolring unsubstituierten 2-Benzoylindolen beschrieben, wobei der Phenylring in den Positionen 3, 4 oder 5 mit Wasserstoff, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiert ist. Eine biologische Wirkung für die hergestellten 2-Acylindole ist nicht offenbart.

60 [0013] In der Publikation von David St. C. Black und L.C.H. Wong, J.C.S. Comm. 1980, Seite 200 ist die Synthese von 2-Acylindolen beschrieben, welche in den Indolpositionen 4 bis 7 mit Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert sind. Eine biologische Wirkung ist für die hergestellten 2-Acylindole ist weder offenbart noch nahegelegt.

[0014] In der Publikation von David St. C. Black et al., Tetrahedron Letters, Vol. 32, No. 12, Seiten 1587-1590, 1991 ist die Umsetzungsreaktion von 3-Methyl-4,7-dimethoxy-2-benzoylindol mit Methyljodid unter Bildung der entsprechenden Carbinolverbindung beschrieben. Eine biologische Wirkung für die Ausgangsverbindung ist weder offenbart noch nahegelegt.

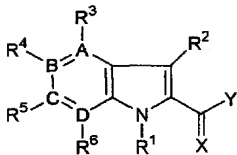
[0015] In der Publikation von Tetsuji Kametani et al., Yakugaku-zasshi, 91 (9) 1033-1036 (1971) ist ein Verfahren zur

Herstellung der Verbindung 2-Benzoyl-5,6-methylenedioxy-indol aus β -(Benzoyl)-4,5-methylenedioxy-2-nitro-styrol beschrieben.

[0016] In der Publikation von Charles D. Jones and Tulio Suarez, J. Org. Chem., Vol. 37, No. 23, 1972, Seiten 3622–3623 wird ein Verfahren zur Herstellung von 2-Acyndolinen beschrieben. Eine biologische Wirkung ist für die hergestellten Verbindungen weder offenbart noch nahegelegt.

[0017] In der Publikation von V.I. Gorgos et al., Khimija Geterotsiklicheskikh Soedinenii, No. 11, pp. 1490–1492 (englische Übersetzung in UDC 547.756/757.07; S. 1179–1182) wird ein Verfahren zur Herstellung von in 5- oder 7-Position mit Brom oder Methoxy substituierten 2-Benzoylindolen beschrieben. Eine biologische Wirkung ist für die hergestellten Verbindungen nicht offenbart. Gleiches gilt für den sowjetischen Erfinderschein Nr. 696016, in dem die Autoren der vorstehend genannten Publikation als Erfinder benannt sind.

[0018] Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I



(1)

worin

R1 Wasserstoff, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, vorzugsweise Acetyl, (C1-C6)-Alkyl, Mono-(C1-C6)-Alkylamino-(C1-C4)-alkyl, Di-(C1-C6)-Alkylamino-(C1-C4)-alkyl, wobei die beiden (C1-C6)-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O oder S-Glieder aufweist, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkyl oder (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkoxy-(C1-C6)-alkyl bedeutet;

R2 ein Wasserstoffatom, Halogen, Cyano, Nitro, (C1-C6)-Alkyl, mit ein oder mehreren Halogenatomen substituiertes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit ein oder mehreren Halogenatomen substituiertes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkinyl, (C3-C5)-Cycloalkyl, (C1-C6)-Alkoxy, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyloxy, (C1-C6)-Alkyl-carbonyloxy, (C1-C4)-Alkylthio, (C1-C4)-Alkylsulfinyl, (C1-C4)-Alkylsulfonyl, (C1-C6)-Alkoxy-(C1-C6)-alkyl, Amino, Mono-(C1-C6)-Alkylamino, Di-N,N-(C1-C6)-alkyl-amino, wobei die beiden (C1-C6)-Alkylreste niteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O oder S aufweist, (C6-C14)-Aryl, (C6-C14)-Aryloxy, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkoxy-(C1-C4)-alkyl, (C1-C6)-alkyl-carbonyl, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyl, oder Hydroxyl bedeutet;

A, B, C, D unabhängig voneinander für ein Stickstoffatom (wobei R3, R4, R5 und R6 dann für das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom stehen) oder ein mit einem der Reste R3–R6 substituiertes Kohlenstoffatom stehen;

R3, R4, R5 und R6 unabhängig voneinander, wenn an Stickstoff gebunden, ein freies Elektronenpaar, oder, wenn an Kohlenstoff gebunden, Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkynyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyldioxy, vorzugsweise Methylendioxy, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyloxy, (C1-C6)-Alkyl-carbonyloxy, (C1-C4)-Alkylthio, (C1-C4)-Alkylsulfinyl, (C1-C4)-Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxy-(C1-C6)-alkylester, Carboxamid, N-(C1-C4)-Alkyl-carboxamid, N,N-di-(C1-C4)-alkyl-carboxamid, (C1-C6)-Alkoxy-(C1-C6)-alkyl, Amino, Mono-(C1-C6)-Alkylamino, N,N-di-(C1-C6)-alkylamino wobei die beiden C1-C6-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O oder S aufweist, (C6-C14)-Aryl, (C6-C14)-Aryloxy, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkoxy-(C1-C4)-alkyl, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyl, Hydroxyl, wobei zwei direkt benachbarte Reste miteinander verbunden sein können, bedeuten:

Y unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden substituiertes (C6-C14)-Aryl, vorzugsweise Phenyl oder 1- oder 2-Naphthyl, oder unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden mindestens ein bis vier N, NH, N-(C1-C6)-alkyl, O und/oder S als Ringglieder aufweisendes (C1-C13)-Heteroaryl oder unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden substituiertes (C3-C8)-Cycloalkyl, wobei die gleichen oder verschiedenen Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom oder Jod; Cyano; geradkettig oder verzweigtes Cyano-(C1-C6)-alkyl; Hydroxy; mit ein oder mehreren Hydroxy substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl; Carboxy; Carboxy-(C1-C6)-alkylester, Carboxamid; N-(C1-C6)-Alkylcarboxamid, N,N-di-(C1-C4)-alkyl-carboxamid, Nitro, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, geradkettig oder verzweigtes (C2-C6)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigtes (C2-C6)-Alkinyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylsulfinyl, vorzugsweise Methylsulfinyl, Thio (-S-), geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylthio, (C1-C6)-Alkylsulfinyl, (C1-C6)-Alkylsulfonyl, (C1-C6)-Alkylsulfonyl, (C1-C6)-Alkyl, Amino, geradkettig oder verzweigtes Mono-(C1-C6)-Alkylamino, geradkettig oder verzweigtes N,N-di-(C1-C6)-alkyl-amino wobei die beiden (C1-C6)-Alkylreste miteinander einander Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O und/oder S aufweisen kann, (C6-C14)-Aryl, (C6-C14)-Alkoxy, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkoxy-(C1-C6)-alkyl, (C1-C6)-Alkylcarboxyl, (C1-C6)-Alkylcarboxylat, geradkettig oder verzweigtes Mono- und

N,N-di-(C1-C6)-Alkylcarbonylamino, geradkettig oder verzweigtes Mono- und N,N-di-(C1-C6)-Alkoxy carbonylamino, geradkettig oder verzweigtes N-(C1-C6)-alkylcarbonyl-N-(C1-C6)-alkyl-amino, geradkettig oder verzweigtes N-(C1-C6)-alkoxy carbonyl-N-(C1-C6)-alkyl-amino, Formylamino, Formyl, wobei zwei direkt benachbarte Reste miteinander verbunden sein können, bedeutet;

5 X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, für NH, oder für eine geminal (am gleichen C-Atom) substituiertes Hydroxy und Wasserstoff (-CH(OH)-) steht;

deren Stereoisomere, deren Tautomere, deren Gemische sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze davon, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen in Säugetieren geeignet sind.

10 **[0019]** Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Antitumormittels verwendet, in denen R1–R6, A, B, C, D, X und Y die vorstehend genannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R3–R6 für geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy, vorzugsweise Methylendioxy, Hydroxyl; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl; steht.

15 **[0020]** Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Antitumormittels verwendet, in denen R1, R2, R3, R5 und R6, A, B, C, D, X und Y die vorstehend genannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß der Rest R4 für geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy (wobei das zweite Sauerstoffatom wahlweise der Rest R4 oder R6 sein kann), vorzugsweise Methylendioxy, Hydroxyl; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl; steht.

20 **[0021]** Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Antitumormittels verwendet, in denen R1, R2, R3, R5 und R6, A, B, C, D, X und Y die vorstehend genannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß der Rest R4 für geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, steht.

[0022] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Antitumormittels verwendet, in denen R1, R2, R3, R5 und R6, A, B, C, D, X und Y die vorstehend genannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß der Rest R4 für Methoxy steht.

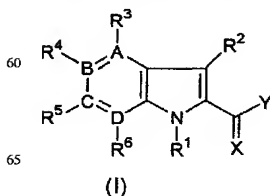
30 **[0023]** Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Antitumormittels verwendet, in denen R1–R6, A, B, C, D und X die vorstehend genannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß der Rest Y für (C6-C14)-Aryl oder mindestens ein N, NH, O und/oder S als Ringglied aufweisendes (C1-C13)-Heteroaryl, welches mindestens mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Amino, Halogen, Nitro, Cyano, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; Hydroxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, substituiert ist, steht.

40 **[0024]** Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Antitumormittels verwendet, in denen R1–R6, A, B, C, D und X die vorstehend genannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß der Rest Y für substituiertes oder unsubstituiertes (C6-C14)-Aryl oder mindestens ein bis vier N, NH, O und/oder S als Ringglied aufweisendes (C1-C13)-Heteroaryl steht.

45 **[0025]** Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Antitumormittels verwendet, in denen R1–R6, A, B, C, D und X die vorstehend genannte Bedeutung haben und der Rest Y für (C6-C14)-Aryl oder mindestens ein N, NH, O und/oder S als Ringglied aufweisendes (C1-C13)-Heteroaryl, welches mindestens mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Amino, Halogen, Nitro, Cyano, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; Hydroxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, substituiert ist, steht.

50 **[0026]** Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Antitumormittels bereitgestellt, in denen R1–R6, A, B, C, D und X die vorstehend genannte Bedeutung haben, und der Rest Y für einen 1-Phenyl-Rest, welcher unsubstituiert oder mit Wasserstoff, 3,4-Dichlor, 2- oder 3-Methoxy, 2,4-Dimethoxy, 3-Nitro 3-Trifluormethyl, 2,3,4-Trimethoxy, 3,4,5-Trimethoxy substituiert ist, steht.

55 **[0027]** Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden neue Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

R1 Wasserstoff, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, vorzugsweise Acetyl, (C1-C6)-Alkyl, Mono-(C1-C6)-Alkylamino-(C1-C4)-alkyl, N,N-di-(C1-C6)-amino-(C1-C4)-alkyl, wobei die beiden (C1-C4)-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C)-Alkyl, O oder S-Glieder aufweist, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkoxy-(C1-C6)-alkyl bedeutet;

R2 ein Wasserstoffatom, Halogen, Cyano, Nitro, (C1-C6)-Alkyl, mit ein oder mehreren Halogenatomen substituiertes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit ein oder mehreren Halogenatomen substituiertes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkinyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, (C1-C)-Alkoxy, (C1-C)-Alkoxy-carbonyloxy, (C1-C)-Alkylcarbonyloxy, (C1-C)-Alkylthio, (C1-C4)-Alkylsulfinyl, (C1-C4)-Alkylsulfonyl, (C1-C4)-Alkoxy-(C1-C4)-alkyl, Amino, Mono-(C1-C)-Alkylamino, Di-(C1-C)-alkyl-amino wobei die beiden C1-C4-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C4)-Alkyl, O oder S aufweist, (C6-C14)-Aryl, (C6-C14)-Aryloxy, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkoxy-(C1-C4)-alkyl, (C1-C6)-alkylcarbonyl, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyl, oder Hydroxy bedeutet;

A, B, C, D unabhängig voneinander für ein Stickstoffatom (wobei R3, R4, R5 und R6 dann für das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom stehen) oder ein mit einem der Reste R3-R6 substituiertes Kohlenstoffatom stehen;

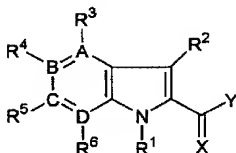
R3, R4, R5 und R6 unabhängig voneinander, wenn an Stickstoff gebunden, ein freies Elektronenpaar, oder, wenn an Kohlenstoff gebunden, Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkinyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyloxy, (C1-C6)-Alkylcarbonyloxy, (C1-C)-Alkylthio, (C1-C4)-Alkylsulfinyl, (C1-C4)-Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxy-(C1-C6)-alkylester, Carboxamid, N-(C1-C4)-Alkylcarboxamid, N,N-di-(C1-C4)-alkyl-carboxamid, (C1-C6)-Alkoxy-(C1-C6)-alkyl, Amino, Mono-(C1-C6)-Alkylamino, Di-(C1-C6)-alkyl-amino wobei die beiden C1-C4-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C4)-Alkyl, O oder S aufweist, Aryl, Aryloxy, Aryl-(C1-C4)-alkyl, Aryl-(C1-C4)-alkoxy-(C1-C4)-alkyl, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, wobei zwei direkt benachbarte Reste miteinander verbunden sein können, bedeuten;

Y unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden substituiertes (C10-C14)-Aryl, vorzugsweise 1- oder 2-Naphthyl, oder unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden mindestens ein bis vier N, NH, N-(C1-C6)-alkyl, O und/oder S als Ringglieder aufweisendes (C1-C13)-Heteroaryl oder unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden substituiertes (C3-C8)-Cycloalkyl, wobei die gleichen oder verschiedenen Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom oder Jod; Cyano; geradkettig oder verzweigtes Cyano-(C1-C6)-alkyl; Hydroxyl; mit ein oder mehreren Hydroxy substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl; Carboxyl; Carboxy-(C1-C6)-alkylester; Carboxamid; N-(C1-C6)-Alkylcarboxamid, N,N-di-(C1-C4)-alkyl-carboxamid, Nitro, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, geradkettig oder verzweigtes (C2-C6)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigtes (C2-C6)-Alkinyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy, vorzugsweise Methylendioxy, Thio (-SH), geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylthio, (C1-C6)-Alkylsulfinyl, (C1-C6)-Alkylsulfonyl, (C1-C6)-Alkoxy-(C1-C6)-alkyl, Amino, geradkettig oder verzweigtes Mono-(C1-C6)-Alkylamino, geradkettig oder verzweigtes N,N-di-(C1-C6)-alkyl-amino wobei die beiden (C1-C6)-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O und/oder S aufweisen kann, (C6-C14)-Aryl, (C6-C14)-Aryloxy, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkoxy-(C1-C6)-alkyl, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyl, geradkettig oder verzweigtes Mono- und N,N-di-(C1-C6)-Alkylcarbonyl-amino, geradkettig oder verzweigtes Mono-N- und N,N-di-(C1-C6)-Alkoxy-carbonylamino, geradkettig oder verzweigtes N-(C1-C6)-alkylcarbonyl-N-(C1-C6)-alkyl-amino, geradkettig oder verzweigtes N-(C1-C6)-alkoxy-carbonyl-N-(C1-C6)-alkyl-amino, Formylamino, Formyl, wobei zwei direkt benachbarte Reste miteinander verbunden sein können, bedeutet;

X für ein Sauerstoff oder Schwefelatom, für NH, oder für eine geminal (am gleichen C-Atom) substituiertes Hydroxy und Wasserstoff (-CH(OH)-) steht;

deren Stereoisomere, deren Tautomere, sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze davon, ausgenommen die racemischen Verbindungen gemäß Formel I mit R1 = R2 = R3 = R5 = R6 = Wasserstoff, X = Sauerstoff oder, wenn R4 = H, geminal substituiertes Hydroxyl und Wasserstoff, Y = 3-Carboxy-pyridin-4-yl und R4 = Wasserstoff oder Methoxy sowie die Verbindungen 2-Cyclopropylcarbonylindol und 2-Cyclohexylcarbonylindol, bereitgestellt.

[0028] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

worin

R1 Wasserstoff, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, vorzugsweise Acetyl, (C1-C6)-Alkyl, Mono-(C1-C6)-Alkylamino-(C1-C4)-al-

kyl, Di-(C₁-C₆)-amino-(C₁-C₄)-alkyl, wobei die beiden (C₁-C₄)-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C₁-C₆)-Alkyl, O oder S-Glieder aufweist, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl bedeutet;

R₂ ein Wasserstoffatom, Halogen, Cyano, Nitro, (C₁-C₆)-Alkyl, mit ein oder mehreren Halogenatomen substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit ein oder mehreren Halogenatomen substituiertes (C₁-C₆)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C)-Alkoxy-(C₁-C)-Alkoxycarbonyloxy, (C₁-C)-Alkylcarbonyloxy, (C₁-C)-Alkylthio, (C₁-C₄)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Amino, Mono-(C₁-C)-Alkylamino, Di-(C₁-C)-alkyl-amino wobei die beiden C₁-C₄-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C₁-C₄)-Alkyl, O oder S aufweist, (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₆-C₁₄)-Aryloxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylcarbonyl, (C₁-C)-Alkoxycarbonyl, oder Hydroxy bedeutet;

A, B, C, D unabhängig voneinander für ein Stickstoffatom (wobei R₃, R₄, R₅ und R₆ dann für das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom stehen) oder ein mit einem der Reste R₃–R₆ substituiertes Kohlenstoffatom stehen;

R₃, R₄, R₅ und R₆ unabhängig voneinander, wenn an Stickstoff gebunden, ein freies Elektronenpaar, oder, wenn an Kohlenstoff gebunden, Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, geradkettig oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, geradkettig oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkoxy, geradkettig oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkylendioxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyloxy, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyloxy, (C₁-C)-Alkylthio, (C₁-C₄)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxy-(C₁-C₆)-alkylester, Carboxamid, N-(C₁-C₄)-Alkylcarboxamid, N,N-di-(C₁-C₄)-alkyl-carboxamid, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, Amino, Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-alkyl-amino wobei die beiden C₁-C₄-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C₁-C₄)-Alkyl, O oder S aufweist, Aryl, Aryloxy, Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, Aryl-(C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Hydroxy, wobei zwei direkt benachbarte Reste miteinander verbunden sein können, bedeuten;

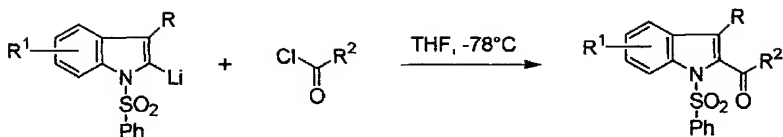
Y unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschiedenen substituiertes (C₁₀-C₁₄)-Aryl, vorzugsweise 1- oder 2-Naphthyl, oder unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden mindestens ein bis vier N, NH, N-(C₁-C₆)-alkyl, O und/oder S als Ringglieder aufweisendes (C₁-C₁₃)-Heteroaryl oder unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei die gleichen oder verschiedenen Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom oder Jod; Cyano; geradkettig oder verzweigtes Cyano-(C₁-C₆)-alkyl; Hydroxyl; mit ein oder mehreren Hydroxy substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl; Carboxyl; Carboxy-(C₁-C₆)-alkylester; Carboxamid; N-(C₁-C₆)-Alkylcarboxamid, N,N-di-(C₁-C₄)-alkyl-carboxamid, Nitro, geradkettig oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, geradkettig oder verzweigtes (C₂-C₆)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigtes (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, geradkettig oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, geradkettig oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkylendioxy, vorzugsweise Methylendioxy, Thio (-SH), geradkettig oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkylthio, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, Amino, geradkettig oder verzweigtes Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino, geradkettig oder verzweigtes N,N-di-(C₁-C₆)-alkyl-amino wobei die beiden (C₁-C₆)-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C₁-C₆)-Alkyl, O und/oder S aufweisen kann, (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₆-C₁₄)-Aryloxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, geradkettig oder verzweigtes Mono- und N,N-di-(C₁-C₆)-Alkylcarbonyl-amino, geradkettig oder verzweigtes Mono-N- und N,N-di-(C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino, geradkettig oder verzweigtes N-(C₁-C₆)-alkylcarbonyl-N-(C₁-C₆)-alkyl-amino, geradkettig oder verzweigtes N-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl-N-(C₁-C₆)-alkyl-amino, Formylamino, Formyl, wobei zwei direkt benachbarte Reste miteinander verbunden sein können, bedeutet;

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, für NH, oder für eine geminal (am gleichen C-Atom) substituiertes Hydroxy und Wasserstoff (-CH(OH)-) steht;

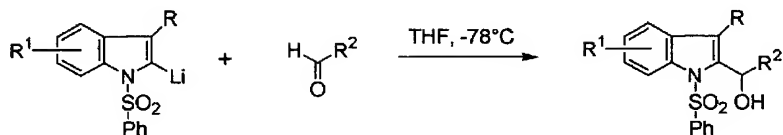
deren Stereoisomere, deren Tautomere, sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze davon, einschließlich der Verbindungen gemäß Formel I mit R₁ = R₂ = R₃ = R₅ = R₆ = Wasserstoff, X = Sauerstoff oder, wenn R₄ = H, geminal substituiertes Hydroxyl und Wasserstoff, Y = 3-Carboxy-pyridin-4-yl und R₄ = Wasserstoff oder Methoxy, sowie einschließlich der Verbindungen 2-Cyclopropylcarbonylindol und 2-Cyclohexylcarbonylindo zur Verwendung als Arzneimittel, insbesondere Antitumormittel bereitgestellt.

[0029] Die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Formel I lassen sich nach an sich bekannten Verfahren herstellen, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Lithiierung der Indolderivate und Umsetzung zu den entsprechenden Methanonen:

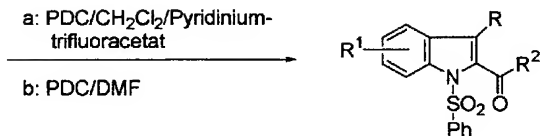


5



10

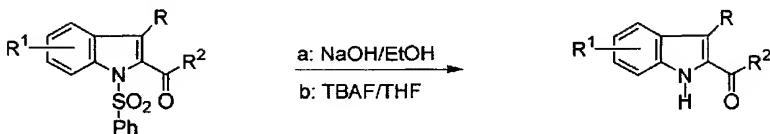
15



20

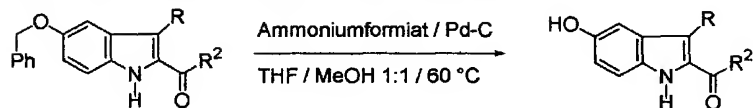
25

[0030] b) Entfernung der Phenylsulfonyl-Schutzgruppe:



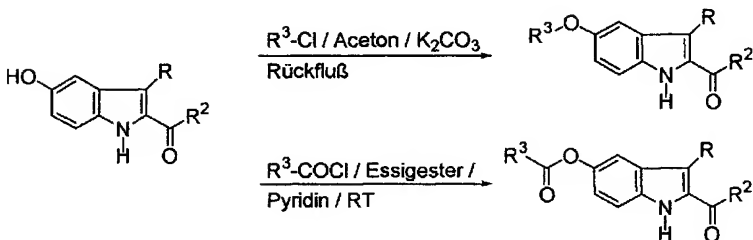
30

35

[0031] c) Weitere Umsetzung der Methanone für $\text{R}^1 = 5\text{-Benzoyloxy}$:

40

45



50

55

[0032] Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R^1 für einen Wasserstoff oder einen Phenylsulfonyl-Rest steht, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar.

60

[0033] Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen, welche teilweise im Handel erhältlich oder literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, des weiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben. Die literaturbekannten Verfahren sind beispielsweise in L. and M. Fieser, Organische Chemie, 2. Auflage, 1979, Seiten 1417 bis 1483 sowie in der dort auf den Seiten 1481–1483 zitierten Literatur, Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie und Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie beschrieben.

65

[0034] Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diaste-

reomeren aufgetrennt werden. So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche als Racemat auftreten, nach an sich bekannten Methoden in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren aufzutrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomere getrennt werden können.

[0035] Die Enantiomerenentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz.

[0036] Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre pharmakologisch und physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren überführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

[0037] Außerdem lassen sich die Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxylgruppe enthalten, gewünschtenfalls in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

[0038] Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. So besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I beispielsweise wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere sind die Verbindungen der Formel I als Antitumormittel und bei der Chemotherapie von Tumorpatienten einsetzbar. Die Verbindungen der Formel I inhibieren die Zellteilung (Anti-Mitose-Wirkung) und hierdurch das Tumorstadium. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können darüberhinaus indirekt oder direkt die Tubulinpolymerisation inhibieren. Die Inhibition der Zellteilung kann über eine Arretierung der Tumorzellen im Zellzyklus erfolgen, der dann zu einem Absterben der Zellen (Apoptose) führt. Weiterhin sind die Verbindungen der Formel I zur Verhinderung bzw. Verringerung der Metastasenbildung und -verbreitung im Körper geeignet. Sie besitzen außerdem ein anti-angiogenes Potential und können so über Hemmung der Tumorstadium als Antitumorstoffe anwendbar sein.

[0039] Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung ohne sie zu beschränken.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der erfindungsgemäßen 1-Phenylsulfonyl-1H-2-indolylphenyl-1-methanole

[0040] Bei -78°C werden zu 2,23 ml (15,9 mmol) abs. Diisopropylamin in 15 ml abs. THF 9,9 ml (15,9 mmol) n-Butyllithium getropft. Nach 10 min rühren bei dieser Temperatur wird auf 0°C erwärmt und 30 min weitergerührt. Eine Lösung des entsprechenden 1-Phenylsulfonylindols (Komponente A) (14,0 mmol) in 22 ml abs. THF wird innerhalb 10 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei 0°C gerührt und anschließend auf -78°C abgekühlt. Der entsprechende Aldehyd (Komponente B) (15,4 mmol) wird in 15 ml abs. THF gelöst und tropfenweise zugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur (über Nacht) wird das Gemisch auf 100 ml 1% HCl gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt, die Wasserphase drei mal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10% Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt oder aus Ethanol umkristallisiert.

Beispiel 1

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: Benzaldehyd

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolylphenyl-1-methanol

Schmp.: $51-52^{\circ}\text{C}$

Beispiel 2

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 2-methoxy-benzaldehyd

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2-methoxyphenyl)-1-methanol

Schmp.: $75-76^{\circ}\text{C}$

Beispiel 3

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 3-methoxy-benzaldehyd

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3-methoxyphenyl)-1-methanol

Schmp.: $121-122^{\circ}\text{C}$

Beispiel 4

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 4-methoxy-benzaldehyd

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(4-methoxyphenyl)-1-methanol

Schmp.: $78-79^{\circ}\text{C}$

Beispiel 5

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: 2,4-dimethoxy-benzaldehyd
 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanol
 Schmp.: 119–120°C

5

Beispiel 6

Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: 3-pyridinyl-carbaldehyd
 1-Phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3-pyridinyl)-1-methanol
 Schmp.: 146°C (Zers.).

10

Beispiel 7

Komponente A: 4-Hydroxy(1-phenylsulfonyl-1H-2-indol)
 Komponente B: 4-cyanobenzaldehyd
 4-Hydroxy(1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl)methyl-1-benzenecarbonitril
 Schmp.: 150°C (Zers.)

15

20

Beispiel 8

Komponente A: 5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: 4-Isochinolinylcarbaldehyd
 4-Isochinolinyl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl)-1-methanol
 Schmp.: 138–139°C

25

Beispiel 9

Komponente A: 5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: 1-Isochinolinylcarbaldehyd
 1-Isochinolinyl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl)-1-methanol
 Schmp.: 167–168°C

30

35

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der erfindungsgemäßen 1-Phenylsulfonyl-1H-2-indolylphenyl-1-methanone

[0041] Zu 4.01 ml (28.6 mmol) abs. Dilisopropylamin in 30 ml abs. THF werden 17.8 ml (28.6 mmol) n-Butyllithium getropft. Nach 10 min rühren bei dieser Temperatur wird auf 0°C erwärmt. Eine Lösung des entsprechenden 1-Phenylsulfonylindols (Komponente A) (26.0 mmol) in 35 ml abs. THF wird innerhalb 10 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 60 min bei 0°C gerührt und anschließend auf –78°C abgekühlt.

40

[0042] Dieses Gemisch wird zu einer auf –78°C vorgekühlten Lösung des entsprechenden Carbonsäurechlorids (Komponente B) (30 mmol) in 40 ml abs. THF gegeben. Nach 60 min rühren bei dieser Temperatur wird der Ansatz auf 200 ml 5% Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird in Ether gelöst und bis zur beginnenden Kristallisation mit Petrolether versetzt. Das Produkt wird abfiltriert, mit Petrolether gewaschen und getrocknet.

45

Beispiel 10

Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: Benzoesäurechlorid
 1-Phenylsulfonyl-1H-2-indolylphenyl-1-methanon
 Schmp.: 142–143°C

50

Beispiel 11

Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: 2-methoxy-benzoesäurechlorid
 1-Phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2-methoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 141–143°C

55

60

Beispiel 12

Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: 3-methoxy-benzoesäurechlorid
 1-Phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3-methoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 101–103°C

65

Beispiel 13

Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 2,4-dimethoxy-benzoesäurechlorid

- 5 1-Phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon
Schmp.: 66–68°C

Beispiel 14

Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 3,4,5-trimethoxy-benzoesäurechlorid

1-Phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon
Schmp.: 152–153°C

Beispiel 15

Komponente A: 3-Methyl-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 2-methoxy-benzoesäurechlorid

- 20 3-Methyl-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2-methoxyphenyl)-1-methanon
Schmp.: 167–169°C

Beispiel 16

Komponente A: 3-Methyl-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

- 25 Komponente B: 3-methoxy-benzoesäurechlorid

3-Methyl-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3-methoxyphenyl)-1-methanon
Schmp.: 113°C

Beispiel 17

- 30 Komponente A: 3-Methyl-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 2,4-dimethoxy-benzoesäurechlorid

3-Methyl-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2, 4-dimethoxyphenyl)-1-methanon
Schmp.: 155–157°C

Beispiel 18

Komponente A: 3-Methyl-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 3,4,5-trimethoxy-benzoesäurechlorid

- 40 3-Methyl-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

Beispiel 19

Komponente A: 5-Methyl-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

- 45 Komponente B: 2-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Methyl-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2-methoxyphenyl)-1-methanon
Schmp.: 157–158°C

Beispiel 20

- 50 Komponente A: 5-Methyl-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 3-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Methyl-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3-methoxyphenyl)-1-methanon
Schmp.: 124–127°C

Beispiel 21

Komponente A: 5-Methyl-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 2,4-dimethoxy-benzoesäurechlorid

- 60 5-Methyl-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

Beispiel 22

Komponente A: 5-Methyl-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

- 65 Komponente B: 3,4,5-trimethoxy-benzoesäurechlorid

5-Methyl-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

Beispiel 23

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: Benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolylphenyl-1-methanon

Schmp.: 148°C

5

Beispiel 24

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 2-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 179°C

10

Beispiel 25

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 3-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 181°C

15

Beispiel 26

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 4-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(4-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 129–130°C

25

Beispiel 27

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 2,4-dimethoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 62–64°C

30

Beispiel 27A

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 3,4-Dimethoxybenzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 75°C (Zers.)

35

Beispiel 27B

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 3,5-Dimethoxybenzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3,5-dimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 122–123°C

45

Beispiel 28

Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 3-pyridinyl-carbonsäurechlorid

1-Phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3-pyridinyl)-1-methanon

Schmp.: 124–125°C

50

55

Beispiel 29

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 2-pyridinyl-carbonsäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2-pyridinyl)-1-methanon

Schmp.: 207°C

60

Beispiel 30

Komponente A: 4-(1-Phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 4-Cyano-benzoesäurechlorid

4-(1-Phenylsulfonyl-1H-2-indolylcarbonyl)-1-benzolcarbonitril

65

Schmp.: 175–177°C

Beispiel 31

- 5 Komponente A: 2-Fluorphenyl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol)
 Komponente B: 2-Fluor-benzoesäurechlorid
 2-Fluorphenyl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl)-1-methanon
 Schmp.: 199–205°C

10 Beispiel 32

- Komponente A: 5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: 2,6-Difluor-benzoesäurechlorid
 2,6-Difluorphenyl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl)-1-methanon
 15 Schmp.: 124°C

Beispiel 33

- Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 20 Komponente B: 2-Methyl-benzoesäurechlorid
 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2-methylphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 149–153°C

Beispiel 34

- 25 Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: 3-trifluormethylphenyl-benzoesäurechlorid
 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3-trifluormethylphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 175–177°C

30 Beispiel 35

- Komponente A: 4-Fluorphenyl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol)
 Komponente B: 4-Fluor-benzoesäurechlorid
 35 4-Fluorphenyl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl)-1-methanon
 Schmp.: 123–128°C

Beispiel 36

- 40 Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: 3,4-dichloro-benzoesäurechlorid
 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3,4-dichlorophenyl)-1-methanon
 Schmp.: 141–144°C

45 Beispiel 37

- Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: 4-chloro-benzoesäurechlorid
 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(4-chlorophenyl)-1-methanon
 50 Schmp.: 146–148°C

Beispiel 38

- Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 55 Komponente B: 4-bromo-benzoesäurechlorid
 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(4-bromophenyl)-1-methanon
 Schmp.: 145–148°C

Beispiel 39

- 60 Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: 3,4,5-trimethoxy-benzoesäurechlorid
 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 140–142°C

65 Beispiel 40

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 4-pentyloxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(4-pentyloxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 118–120°C

Beispiel 41

5

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 1-Naphthyl-carbonsäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(1-naphthalenyl)-1-methanon

Schmp.: 225–228°C

10

Beispiel 42

Komponente A: 5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 4-tert-Butyl-benzoesäurechlorid

4-tert Butylphenyl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl-1-methanon)

Schmp.: 161–163°C

15

Beispiel 43

20

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 2,3-dimethoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2,3-dimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 128°C

25

Beispiel 44

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 2,3,4-trimethoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2,3,4-trimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 57–59°C

30

Beispiel 45

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 4-methyl-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(4-methylphenyl)-1-methanon

Schmp.: 126–127°C

35

Beispiel 46

40

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 4-ethyl-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(4-ethylphenyl)-1-methanon

Schmp.: 107–108°C

45

Beispiel 47

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 4-propyl-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(4-propylphenyl)-1-methanon

Schmp.: 112–114°C

50

Beispiel 48

55

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 2-chloro-6-fluoro-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2-chloro-6-fluorophenyl)-1-methanon

Schmp.: 130°C

60

Beispiel 49

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 2,5-dimethyl-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2,5-dimethylphenyl)-1-methanon

Schmp.: 164°C

65

Beispiel 50

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 2-nitro-benzoesäurechlorid

- 5 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2-nitrophenyl)-1-methanon
Schmp.: 190–191°C

Beispiel 51

- 10 Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 2-amino-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2-aminophenyl)-1-methanon

Beispiel 52

15

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 3-nitro-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3-nitrophenyl)-1-methanon

Schmp.: 228–230°C

20

Beispiel 53

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 3-amino-benzoesäurechlorid

- 25 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3-aminophenyl)-1-methanon

Schmp.: 188–189°C

Beispiel 54

- 30 Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 4-nitro-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(4-nitrophenyl)-1-methanon

Schmp.: 161–162°C

35

Beispiel 55

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 4-amino-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(4-aminophenyl)-1-methanon

40

Beispiel 56

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 3-methoxy-2-nitro-benzoesäurechlorid

- 45 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3-methoxy-2-nitrophenyl)-1-methanon

Schmp.: 180°C

Beispiel 57

- 50 Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 2-amino-3-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2-amino-3-methoxyphenyl)-1-methanon

Beispiel 58

55

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 2-methyl-3-nitro-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2-methyl-3-nitrophenyl)-1-methanon

Schmp.: 210–211°C

60

Beispiel 59

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol

Komponente B: 3-amino-2-methyl-benzoesäurechlorid

- 65 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3-amino-2-methylphenyl)-1-methanon

Schmp.: 206–207°C

Beispiel 60

Komponente A: 5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: Cyclopropylcarbonsäurechlorid
 Cyclopropyl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl)-1-methanon
 Schmp.: 118–120°C

5

Beispiel 61

Komponente A: 5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: Cyclobutylcarbonsäurechlorid
 Cyclobutyl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl)-1-methanon
 Schmp.: 146–147°C

10

Beispiel 62

Komponente A: 5-Benzoyloxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: Benzoesäurechlorid
 5-Benzoyloxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolylphenyl-1-methanon
 Schmp.: 205–207°C

15

20

Beispiel 63

Komponente A: 5-Benzoyloxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: 3-chloro-benzoesäurechlorid
 5-Benzoyloxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3-chlorophenyl)-1-methanon
 Schmp.: 150–152°C

25

Beispiel 64

Komponente A: 5-Benzoyloxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: 4-chloro-benzoesäurechlorid
 5-Benzoyloxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(4-chlorophenyl)-1-methanon
 Schmp.: 63–65°C

30

35

Beispiel 65

Komponente A: 5-Benzoyloxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: 4-methoxy-benzoesäurechlorid
 5-Benzoyloxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(4-methoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 70–72°C

40

Beispiel 66

Komponente A: 5-Benzoyloxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: 3,4,5-trimethoxy-benzoesäurechlorid
 5-Benzoyloxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 150–152°C

45

Beispiel 67

Komponente A: 5-Benzoyloxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: 2-methoxy-benzoesäurechlorid
 5-Benzoyloxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(2-methoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 115–116°C

50

55

Beispiel 68

Komponente A: 5-Benzoyloxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: 3-methoxy-benzoesäurechlorid
 5-Benzoyloxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3-methoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 129–131°C

60

Beispiel 69

Komponente A: 5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: 4-Isochinolyl-carbonsäurechlorid
 4-Isochinolyl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl)-1-methanon

65

Schmp.: 189–190°C

Beispiel 70

- 5 Komponente A: 5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indol
 Komponente B: 1-Isochinolyl-carbonsäurechlorid
 1-Isochinolyl(5-methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl)-1-methanon
 Schmp.: 200°C

10 Beispiel 71

- Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 Komponente B: 2-methoxy-benzoesäurechlorid
 1-Phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl(2-methoxyphenyl)-1-methanon
 15 Schmp.: 124–125°C

Beispiel 72

- Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 20 Komponente B: 3-methoxy-benzoesäurechlorid
 1-Phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl(3-methoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 139–140°C

Beispiel 73

- 25 Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 Komponente B: 3,4,5-trimethoxy-benzoesäurechlorid
 1-Phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 180–181°C

30 Beispiel 74

- Komponente A: 1-Phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 Komponente B: 2,4-dimethoxy-benzoesäurechlorid
 35 1-Phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 190–195°C (Zers.) °C

Beispiel 75

- 40 Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 Komponente B: 2-methoxy-benzoesäurechlorid
 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

Beispiel 76

- 45 Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 Komponente B: 3-methoxy-benzoesäurechlorid
 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl(3-methoxyphenyl)-1-methanon

50 Beispiel 77

- Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 Komponente B: 3,4,5-trimethoxy-benzoesäurechlorid
 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon
 55

Beispiel 78

- Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin
 Komponente B: 2,4-dimethoxy-benzoesäurechlorid
 60 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

Beispiel 79

- Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin
 65 Komponente B: Benzoesäurechlorid
 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-ylphenyl-1-methanon

Beispiel 80

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin

Komponente B: 2-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

5

Beispiel 81

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin

Komponente B: 3-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl(3-methoxyphenyl)-1-methanon

10

Beispiel 82

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin

Komponente B: 2,4-dimethoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

15

Beispiel 83

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin

Komponente B: 3,4,5-trimethoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

20

Beispiel 84

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin

Komponente B: 2-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 197–198°C

30

Beispiel 85

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin

Komponente B: 3-methoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl(3-methoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 147–149°C

35

Beispiel 86

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin

Komponente B: 2,4-dimethoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 132°C

40

Beispiel 87

Komponente A: 5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin

Komponente B: 3,4,5-trimethoxy-benzoesäurechlorid

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 190–191°C

50

Allgemeine Vorschriften zur Herstellung der erfindungsgemäßen 1H-2-indolylphenyl-1-methanone

[0043] Methode A: Das entsprechende N-geschützte Methanon-Derivat (Ausgangskomponente) (1.8 mmol) wird in einer Mischung aus 10% Natriumhydroxid (20 ml) und Ethanol (40 ml) 2 bis 15 Stunden zum Rückfluß erhitzt (DC-Kontrolle). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung auf 100 ml Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird aus Ethylacetat umkristallisiert.

55

[0044] Methode B: Eine Mischung des entsprechenden N-geschützten Methanon-Derivats (Ausgangskomponente) (1.8 mmol) und 0.79 g (2.5 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat wird in 20 ml THF/Methanol 1 : 1 zum Rückfluß erhitzt. Nach Reaktionsende (30 min – 4 Stunden, DC-Kontrolle) wird abgekühlt und die Mischung auf 100 ml Wasser gegossen. Es wird mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird langsam eingengt, bis das Produkt auszukristallisieren beginnt.

60

Beispiel 88

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 10

65

Methode A oder B
 1H-2-Indolylphenyl-1-methanon
 Schmp.: 145–147°C

5 Beispiel 89

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 11
 Methode A oder B
 1H-2-Indolyl(2-methoxyphenyl)-1-methanon
 10 Schmp.: 129–130°C

Beispiel 90

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 12
 15 Methode A oder B
 1H-2-Indolyl(3-methoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 124–126°C

Beispiel 91

20 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 13
 Methode A oder B 1H-2-Indolyl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 134–135°C

25 Beispiel 92

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 14
 Methode A oder B
 1H-2-indolyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon
 30 Schmp.: 148–150°C

Beispiel 93

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 15
 35 Methode A oder B
 3-Methyl-1H-2-indolyl(2-methoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 152–153°C

Beispiel 94

40 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 16
 Methode A oder B
 3-Methyl-1H-2-indolyl(3-methoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 131°C

45 Beispiel 95

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 17
 Methode A oder B
 50 3-Methyl-1H-2-indolyl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 124–126°C

Beispiel 96

55 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 18
 Methode A oder B
 3-Methyl-1H-2-indolyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 138–144°C

60 Beispiel 97

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 19
 Methode A oder B
 5-Methyl-1H-2-indolyl(2-methoxyphenyl)-1-methanon
 65 Schmp.: 165–167°C

Beispiel 98

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 20
 Methode A oder B
 5-Methyl-1H-2-indolyl(3-methoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 192–202°C

5

Beispiel 99

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 21
 Methode A oder B
 5-Methyl-1H-2-indolyl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

10

Beispiel 99A

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel XX
 Methode A oder B
 5-Methoxy-1H-2-indolyl(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 187°C

15

Beispiel 99B

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel YY
 Methode A oder B
 5-Methoxy-1H-2-indolyl(3,5-dimethoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 141–142°C

20

25

Beispiel 100

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 22
 Methode A oder B
 5-Methyl-1H-2-indolyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 202–203°C

30

Beispiel 101

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 23
 Methode A oder B
 5-Methoxy-1H-2-indolylphenyl-1-methanon
 Schmp.: 162°C

35

40

Beispiel 102

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 24
 Methode A oder B
 5-Methoxy-1H-2-indolyl(2-methoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 127°C

45

Beispiel 103

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 25
 Methode A oder B
 5-Methoxy-1H-2-indolyl(3-methoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 147–148°C

50

55

Beispiel 104

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 26
 Methode A oder B
 5-Methoxy-1H-2-indolyl(4-methoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 165°C

60

Beispiel 105

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 27
 Methode A oder B
 5-Methoxy-1H-2-indolyl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon
 Schmp.: 160–161°C

65

Beispiel 106

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 29

Methode A oder B

5 5-Methoxy-1H-2-indolyl(2-pyridinyl)-1-methanon

Schmp.: 201°C

Beispiel 107

10 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 30 (?)

Methode A oder B

4-(1H-2-Indolylcarbonyl)-1-benzolcarbonsäure

Schmp.: > 220°C.

Beispiel 108

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 31

Methode A oder B

2-Fluorphenyl(5-methoxy-1H-2-indolyl)-1-methanon

20 Schmp.: 145°C

Beispiel 109

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel (7)

25 Methode A oder B

5-Methoxy-1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl(3-trifluormethylphenyl)-1-methanon

Schmp.: 165°C

Beispiel 110

30

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 33

Methode A oder B

5-Methoxy-1H-2-indolyl(2-methylphenyl)-1-methanon

Schmp.: 120°C

35

Beispiel 111

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 34

Methode A oder B

40 5-Methoxy-1H-2-indolyl(3-trifluormethylphenyl)-1-methanon

Schmp.: 193–195°C

Beispiel 112

45 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 35

Methode A oder B

4-Fluorphenyl(5-methoxy-1H-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 168°C

50

Beispiel 113

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 36

Methode A oder B

5-Methoxy-1H-2-indolyl(3,4-dichlorophenyl)-1-methanon

55 Schmp.: 190–192°C

Beispiel 114

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 37

60 Methode A oder B

5-Methoxy-1H-2-indolyl(4-chlorophenyl)-1-methanon

Schmp.: 191–193°C

Beispiel 115

65

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 38

Methode A oder B

5-Methoxy-1H-2-indolyl(4-bromophenyl)-1-methanon

Schmp.: 188–190°C

Beispiel 116

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 39

Methode A oder B

5-Methoxy-1H-2-indolyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 210–211°C

5

Beispiel 117

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 40

Methode A oder B

5-Methoxy-1H-2-indolyl(4-pentyloxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 139–141°C

10

15

Beispiel 118

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 41

Methode A oder B

5-Methoxy-1H-2-indolyl(1-naphthalenyl)-1-methanon

Schmp.: 174–175°C

20

Beispiel 119

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 42

Methode A oder B

4-tert-Butylphenyl(5-methoxy-1H-2-indolyl)-1-methanon

Schmp.: 204–207°C

25

30

Beispiel 120

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 43

Methode A oder B

5-Methoxy-1H-2-indolyl(2,3-dimethoxyphenyl)-1-methanon

35

Beispiel 121

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 44

Methode A oder B

5-Methoxy-1H-2-indolyl(2,3,4-trimethoxyphenyl)-1-methanon

Schmp.: 156°C

40

Beispiel 122

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 45

Methode A oder B

5-Methoxy-1H-2-indolyl(4-methylphenyl)-1-methanon

Schmp.: 200°C

45

50

Beispiel 123

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 46

Methode A oder B

5-Methoxy-1H-2-indolyl(4-ethylphenyl)-1-methanon

Schmp.: 154–155°C

55

Beispiel 124

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 47

Methode A oder B

5-Methoxy-1H-2-indolyl(4-propylphenyl)-1-methanon

Schmp.: 145–146°C

60

Beispiel 125

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 48

Methode A oder B

65

5-Methoxy-1H-2-indolyl(2-chloro-6-fluorophenyl)-1-methanon
Schmp.: 168–170°C

Beispiel 126

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 49
Methode A oder B
5-Methoxy-1H-2-indolyl(2,5-dimethylphenyl)-1-methanon
Schmp.: 152–153°C

Beispiel 127

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 50
Methode A oder B
5-Methoxy-1H-2-indolyl(2-nitrophenyl)-1-methanon
Schmp.: 185–187°C

Beispiel 128

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 51
Methode A oder B
5-Methoxy-1H-2-indolyl(2-aminophenyl)-1-methanon
Schmp.: 144–145°C

Beispiel 129

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 52
Methode A oder B
5-Methoxy-1H-2-indolyl(3-nitrophenyl)-1-methanon
Schmp.: 221–222°C

Beispiel 130

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 53
Methode A oder B
5-Methoxy-1H-2-indolyl(3-aminophenyl)-1-methanon

Beispiel 131

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 54
Methode A oder B
5-Methoxy-1H-2-indolyl(4-nitrophenyl)-1-methanon

Beispiel 132

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 55
Methode A oder B
5-Methoxy-1H-2-indolyl(4-aminophenyl)-1-methanon

Beispiel 133

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 56
Methode A oder B
5-Methoxy-1H-2-indolyl(3-methoxy-2-nitrophenyl)-1-methanon
Schmp.: 212°C (Zers.)

Beispiel 134

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 57
Methode A oder B
5-Methoxy-1H-2-indolyl(2-amino-3-methoxyphenyl)-1-methanon

Beispiel 135

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 58
Methode A oder B
5-Methoxy-1H-2-indolyl(2-methyl-3-nitrophenyl)-1-methanon
Schmp.: 199–200°C

Beispiel 136	
Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 59 Methode A oder B 5-Methoxy-1H-2-indolyl(3-amino-2-methylphenyl)-1-methanon Schmp.: 163–165°C	5
Beispiel 137	
Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 60 Methode A oder B Cyclopropyl(5-methoxy-1H-2-indolyl)-1-methanon Schmp.: 205–207°C	10
Beispiel 138	15
Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 61 Methode A oder B Cyclobutyl(5-methoxy-1H-2-indolyl)-1-methanon Schmp.: 175–179°C	20
Beispiel 139	
Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 62 Methode A oder B 5-Benzyl oxy-1H-2-indolylphenyl-1-methanon Schmp.: 187–188°C	25
Beispiel 140	30
Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 63 Methode A oder B 5-Benzyl oxy-1H-2-indolyl(3-chlorophenyl)-1-methanon Schmp.: 163–165°C	35
Beispiel 141	
Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 64 Methode A oder B 5-Benzyl oxy-1H-2-indolyl(4-chlorophenyl)-1-methanon Schmp.: 188–190°C	40
Beispiel 142	
Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 65 Methode A oder B 5-Benzyl oxy-1H-2-indolyl(4-methoxyphenyl)-1-methanon Schmp.: 155–157°C	45
Beispiel 143	50
Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 66 Methode A oder B 5-Benzyl oxy-1H-2-indolyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon Schmp.: 165–167°C	55
Beispiel 144	
Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 67 Methode A oder B 5-Benzyl oxy-1H-2-indolyl-(2-methoxyphenyl)-1-methanon Schmp.: 150–151°C	60
Beispiel 145	65
Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 68 Methode A oder B 5-Benzyl oxy-1H-2-indolyl-(3-methoxyphenyl)-1-methanon	

Schmp.: 153–154°C

Beispiel 146

- 5 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 69
Methode A oder B
4-Isoquinoliny(5-methoxy-1H-2-indolyl)-1-methanon
Schmp.: 228–230°C

10 Beispiel 147

- Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 70
Methode A oder B
1-Isoquinoliny(5-methoxy-1H-2-indolyl)-1-methanon
15 Schmp.: 175°C

Beispiel 148

- Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 71
20 Methode A oder B
1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl(2-methoxyphenyl)-1-methanon
Schmp.: 211–213°C

Beispiel 149

- 25 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 72
Methode A oder B
1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl(3-methoxyphenyl)-1-methanon
Schmp.: 166–168°C

30 Beispiel 150

- Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 73
Methode A oder B
35 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon
Schmp.: 205–206°C

Beispiel 151

- 40 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 74
Methode A oder B
1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl(2, 4-dimethoxyphenyl)-1-methanon
Schmp.: 208–210°C (Zers.)

45 Beispiel 152

- Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 75
Methode A oder B
5-Methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

50 Beispiel 153

- Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 76
Methode A oder B
55 5-Methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl(3-methoxyphenyl)-1-methanon

Beispiel 154

- Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 77
60 Methode A oder B
5-Methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

Beispiel 155

- 65 Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 78
Methode A oder B
5-Methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

Beispiel 156

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 79

Methode A oder B

5-Methoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-ylphenyl-1-methanon

5

Beispiel 157

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 80

Methode A oder B

5-Methoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

10

Beispiel 158

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 81

Methode A oder B

5-Methoxy-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl(3-methoxyphenyl)-1-methanon

15

Beispiel 159

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 82

Methode A oder B

5-Methoxy-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

20

Beispiel 160

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 83

Methode A oder B

5-Methoxy-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

25

Beispiel 161

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 84

Methode A oder B

5-Methoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl(2-methoxyphenyl)-1-methanon

35

Schmp.: 190°C

Beispiel 162

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 85

Methode A oder B

5-Methoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl(3-methoxyphenyl)-1-methanon

40

Schmp.: 150°C

Beispiel 163

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 86

Methode A oder B

5-Methoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl(2,4-dimethoxyphenyl)-1-methanon

45

Schmp.: 100°C (Zers.)

50

Beispiel 164

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 87

Methode A oder B

5-Methoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon

55

Schmp.: 233°C

[0045] Alternativ können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch durch Umsetzung eines N-geschützten substituierten Indolderivats mit einer entsprechenden Nitrilverbindung gemäß dem nachstehenden Vorschriftsbeispiel hergestellt werden.

60

Beispiel 147 (nach alternativem Verfahren hergestellt)

Verbindung: 1-Isoquinolinyl(5-methoxy-1H-2-indolyl)-1-methanon

65

[0046] Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-5-methoxyindol (5 mmol) in 10 ml trockenerm THF tropfte man n-Butyllithium (5,5 mmol, 1,6 M in Hexan, Aldrich). Nach 30 Minuten bei -78°C tropfte man eine Lösung von 1-Cyanoisochinolin (7,5 mmol), in 2 ml THF gelöst, langsam zu. Man ließ über Nacht langsam auf

Raumtemperatur erwärmen (16 Stunden). Zur dunkelbraunen Lösung fügte man 50 ml einer Mischung aus Trifluoressigsäure: Dichlormethan = 4 : 1, rührte 90 Minuten bei Raumtemperatur, extrahierte mit 30 ml Dichlormethan, wusch die organische Phase mit Wasser, gesättigter Kaliumcarbonatlösung und wieder Wasser (je 20 ml) und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Das resultierende braune Öl wurde in 10 ml Ethanol aufgeschlämmt und auf 300 ml Eiswasser gegossen. Der grün-braune Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und säulenchromatografisch unter Normaldruck an Kieselgel 60 (Laufmittel Diethylether: Hexan = 1 : 1) gereinigt. Ausbeute: 160 mg (10%), gelbe Nadeln

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von N-Oxiden der Azaindole und deren Derivatisierung

Herstellung der N-Oxide

[0047] 1.00 mmol des Pyridinderivats werden in 20 ml Dichlormethan bei 0°C mit 2 mmol meta-Chlorperbenzoesäure versetzt. Man läßt auf R.T. erwärmen und rührt 24 h bei dieser Temp. Nach Zugabe von 10 ml konz. NaHCO_3 -Lsg. Wird die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase 10 mal mit je 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wird mit wenig Diethylether versetzt, wobei das Produkt als pulveriger Niederschlag erhalten wird (Ausb.: 65%).

Beispiel 164

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel 150
1H-pyridin[2,3-b]pyridin-N-oxid-2-yl(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-methanon
Schmp.: 90 bis 92°C

Umsetzung der N-Oxide mit Acetanhydrid

[0048] 0.5 mmol des N-Oxids wird mit 15 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach Zugabe von einem Tropfen Wasser wird 12 h refluxiert. Sobald das Edukt laut DC-Kontrolle abreagiert hat wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit wenig Dichlormethan aufgenommen und mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen.

[0049] Entfernen des Lösungsmittels und Versetzen des Rückstands mit Diethylether liefert das Produkt als pulverigen Niederschlag (60%)

Beispiel 165

Ausgangskomponente: Verbindung gemäß Beispiel XXX
6-[2-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)-1-acetyl-1H-pyrrolo[2,3b]pyridin]ethanoat
Schmp.: 151–152°C

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der erfindungsgemäßen N-substituierte 1H-2-Indolylphenyl-1-methanone

[0050] Eine Mischung des entsprechenden 1H-2-Indolylphenyl-1-methanons (Ausgangsprodukt) (5.0 mol), dem Hydrochlorid des entsprechenden Aminoalkylchlorids (15.0 mmol) und 40.0 mmol Kaliumcarbonat wird in 50 ml abs. Aceton 14 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf 250 ml Wasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt.

Beispiel 166

Ausgangsprodukt gemäß Beispiel 101
5-Methoxy-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-2-indolylphenyl-1-methanon
Schmp.: 38–40°C

Beispiel 167

Ausgangsprodukt gemäß Beispiel 101
5-Methoxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-2-indolylphenyl-1-methanon
Schmp.: 51–52°C

Beispiel 168

Ausgangsprodukt gemäß Beispiel 101
5-Methoxy-1-(2-pyrrolidinoethyl)-1H-2-indolylphenyl-1-methanon
Schmp.: 68–71°C

Beispiel 169

Ausgangsprodukt gemäß Beispiel 101
5-Methoxy-1-(2-piperidinoethyl)-1H-2-indolylphenyl-1-methanon
Schmp.: 55–57°C

Beispiel 170

Ausgangsprodukt gemäß Beispiel 101
 5-Methoxy-1-(2-morpholinoethyl)-1H-2-indolylphenyl-1-methanon
 Schmp.: 66–68°C

5

Beispiel 171

Ausgangsprodukt gemäß Beispiel 101
 5-Methoxy-1-(2-phenylmethoxyethyl)-1H-2-indolylphenyl-1-methanon
 Schmp.: 95–97°C

10

Ergebnisse der pharmakologischen Testung

[0051] Die in-vitro Testung in selektierten Tumormodellen ergab die nachfolgenden pharmakologischen Aktivitäten.

15

Beispiel 1

Antitumorwirkung

20

[0052] Die Substanzen D-64131 (Bsp.101), D-68143 (Bsp. 102), D-68144 (Bsp. 103), D-68150 (Bsp. 116) und D-68172 (Bsp. 105) wurden in einem Proliferationstest an etablierten Tumorzelllinien auf ihre anti-proliferative Aktivität hin untersucht. Der verwendete Test bestimmt die zelluläre Dehydrogenase-Aktivität und ermöglicht eine Bestimmung der Zellvitalität und indirekt der Zellzahl. Bei den verwendeten Zelllinien handelt es sich um die humanen Glioma Zelllinien A-172 (ATCC CRL-1620), U118 (ATCC HTB-15) und U373 (ATCC HTB-17), die Ratten Glioma Zelllinie C6 (ATCC CCL107) sowie die humane Zervixkarzinom Zelllinie KB/HeLa (ATCC CCL17). Es handelt sich hierbei um sehr gut charakterisierte, etablierte Zelllinien, die von ATCC erhalten und in Kultur genommen wurden.

25

[0053] Die in Tab. 1 und Abb. 1 zusammengefaßten Ergebnisse zeigen eine sehr potente antitumoraktive Wirkung der genannten Substanzen. Hervorzuheben ist eine Konzentrationsabhängige Wirkung, die zu vergleichbaren maximalen Hemmungen führt. Dabei konnten definierte Wirksamkeiten bestimmt werden: D-68144 > D-68150 ≥ D-64131 + D-68143 > D-68172 (zunehmende antitumoraktive Potenz von D-68172 zu D-68144). Diese Abfolge der Wirksamkeit war bei allen untersuchten Zelllinien zu beobachten und ist als ein Hinweis auf einen definierten molekularen Wirkmechanismus zu bewerten.

30

Tabelle 1

35

[0054] Antitumoraktive Potenz verschiedener Derivate im XTT Zytotoxizitätstest an den Glioma Zelllinien C6, A-172, U118, U373 sowie der Zervixkarzinom Zelllinie HeLaIKB. Angegeben ist die IC₅₀ aus Konzentrations-Wirkungsversuchen in nM.

[0055] In Klammern ist die Anzahl der unabhängigen Versuche angegeben, sofern die Versuche mehrfach durchgeführt wurden.

40

Beispiel	Code-Nr.	C6	A-172	U118	U373	KB/HeLa
101	D-64131	96.5 (2)	51	24	22	24 (2)
102	D-68143	98 (2)	73	28	29	35 (2)
103	D-68144	9.6 (2)	15	8.3	5.0	6.6
116	D-68150	77	18.5 (2)	19.4	19.7	32
105	D-68172	180	330 (2)	119 (2)	75 (2)	107 (2)

45

50

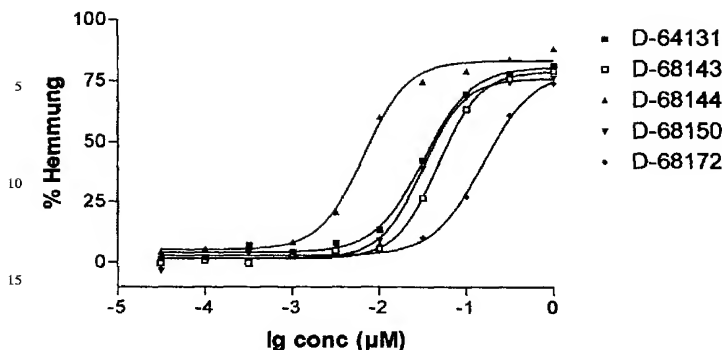
Abb. 1

55

[0056] Graphische Darstellung der Konzentrations-abhängigen antitumoralen Aktivität verschiedener Derivate im XTT Zytotoxizitätstest an der KB/HeLa Zervixkarzinom Zelllinie.

60

65



Beispiel 2

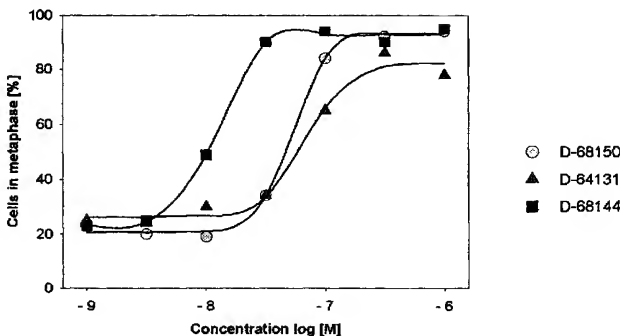
Zellzyklusanalyse mittels Fluoreszenz-aktivierter Zellsortierung

[0057] Die Substanzen D-64131 (Bsp. 101), D-68144 (Bsp.103) und D-68150 (Bsp. 116) wurden an der humanen Glioblastomzelllinie U373 mittels Fluoreszenz-aktivierter Zellsortierung (FACS) weiter untersucht. Die gewählte Methode ermöglicht den Nachweis einer Zellzyklus-spezifischen Substanzwirkung. Hierzu wurde über Messung des DNA-Gehaltes der Anteil der Zellen in den Phasen G1, S, G2 und M des Zellzyklus bestimmt. In Abb. 2 ist das Ergebnis dieser Analyse zusammengefaßt. Dargestellt ist der Anteil an Zellen in der Metaphase der mitotischen Teilung (M Phase des Zellzyklus; 2 N Chromosomen). Eindeutig nachweisbar ist für alle getesteten Substanzen eine Konzentrations-abhängige Arretierung der Zellen in der Mitose, die mit der in Tabelle 1 und Abb. 1 gezeigten anti-proliferativen Wirkung korreliert. Die Substanzen führen somit über eine Hemmung der Zellteilung zu einer Wachstumsarretierung, die nachfolgend zu einem Absterben der Tumorzellen (Apoptose) führt.

Abb. 2

[0058] Zellzyklusanalyse von Substanz behandelten U373 Gliomazellen mittels FACS. Dargestellt ist der prozentuale Anteil an Zellen mit 2 N Chromosomen, d. h. Zellen in der Metaphase der mitotischen Zellteilung, als Funktion der Substanzkonzentration.

FACS-Analysis of U373 cells



Vergleich der biologischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindung D-68144 (Beispiel 103) mit den Verbindungen 1d/4d gemäß der Publikation von Medarde et al.

[0059] In der Publikation von M. Medarde et al. 1998, Eur. J. Med. Chem. Vol. 33, S. 71-77 werden Combretastatin Analoge beschrieben, die in einem Proliferationsassay an den Tumorzelllinien P388 (Leukämie, murin), A549 (Lungenkarzinom, human), H129 (Kolonkarzinom, human) und Mel28 (Melanom, human) eine anti-tumorale Wirkung aufweisen. Das verwendete Testsystem ist dem vorstehend beschriebenen Testsystem vergleichbar. Genannte Tumorzellen werden für 72 h mit den Substanzen behandelt und die Zellzahl direkt (P388) bzw. indirekt über Kristallviolett-färbung

(Mel28, A549, HT29) bestimmt. Die bekannte Verbindung 1-Methyl-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)carbonylmethyl-indol (Verbindung 4d) zeigt in diesem Test eine inhibitorische Aktivität von $IC_{50} = 0,3$ bis $0,6 \mu M$, die bekannte Verbindung 1-Methyl-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)carbonylmethyl-indol (Verbindung 1d) eine inhibitorische Aktivität von $IC_{50} = 3,6$ bis $8,9 \mu M$. Im Gegensatz hierzu zeigt die erfindungsgemäße Verbindung D-68144 eine inhibitorische Aktivität an diversen Gliomalinien von $IC_{50} = 0,005$ bis $0,015 \mu M$. Überraschenderweise ist die erfindungsgemäße Verbindung D-68144 um den Faktor 40–60 aktiver als die in der Publikation von Medarde et al. beschriebene Verbindung 4d.

Beschreibung der verwendeten Methoden

XTT-Test auf zelluläre Dehydrogenase-Aktivität

[0060] Die adherent wachsenden Tumorzelllinien C6, A-172, U118, U373 und HeLa/KB wurden unter Standardbedingungen im Begasungsbrutschrank bei $37^{\circ}C$, 5% CO_2 und 95% Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am Versuchstag 1 werden die Zellen mit Trypsin/EDTA abgelöst und durch Zentrifugation pelletiert. Nachfolgend wird das Zellpellet in dem jeweiligen Kulturmedium in der entsprechenden Zellzahl resuspendiert und in eine 96-well Mikrotiterplatte umgesetzt. Die Platten werden dann über Nacht im Begasungsbrutschrank kultiviert. Die Testsubstanzen werden als 10 mM Stammlösungen in DMSO angesetzt und am Versuchstag 2 mit Kulturmedium in den entsprechenden Konzentrationen verdünnt. Die Substanzen in Kulturmedium werden dann zu den Zellen gegeben und für 45 h im Begasungsbrutschrank inkubiert. Als Kontrolle dienen Zellen, die nicht mit Testsubstanz behandelt werden. Für das XTT-Assay werden 1 mg/ml XTT (Natrium 3'-[1-(phenylaminocarbonyl)-3,4-tetrazolium]-bis(4-methoxy-6-nitro) benzensulfonsäure) in RPMI-1640 Medium ohne Phenolrot gelöst. Zusätzlich wird eine 0,383 mg/ml PMS (N-Methyl Dibenzylopyrazine Methylsulfat) Lösung in Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS) hergestellt. Am Versuchstag 4 wird auf die Zelliplatten, die inzwischen 45 h mit den Testsubstanzen inkubiert wurden, 75 μl /well XTT-PMS-Mischung pipettiert. Dazu wird kurz vor Gebrauch die XTT-Lösung mit der PMS-Lösung im Verhältnis 50 : 1 (Vol.Vol) gemischt. Anschließend werden die Zellplatten im Begasungsbrutschrank für weitere 3 h inkubiert und im Photometer die optische Dichte ($OD_{490 nm}$) bestimmt.

[0061] Mittels der bestimmten $OD_{490 nm}$ wird die prozentuale Hemmung relativ zur Kontrolle berechnet und in Form einer Konzentrations-Wirkungskurve halblogarithmisch aufgetragen. Die IC_{50} wird mittels einer Regressionsanalyse aus der Konzentrations-Wirkungskurve mit dem Programm Graphpad berechnet.

Zellzyklusanalyse mittels FACS

[0062] U373 Gliomazellen werden in adherenter, subkonfluenter Kultur für 24 h mit Substanz behandelt, nachfolgend abgelöst und $1 \times$ mit PBS gewaschen. Insgesamt 5×10^6 Zellen/Meßpunkt werden in 1 ml 80% Methanol ($-20^{\circ}C$) fixiert, für 30 min auf Eis gestellt und bei $4^{\circ}C$ gelagert. Für die FACS Analyse werden die Zellen in PBS mit 0.1% Saponin, 20 μg /ml Propidiumjodid und 1 mg/ml RNAse A für 30 min bei $37^{\circ}C$ inkubiert. Nach waschen in PBS/Saponin Puffer werden die Zellen auf einem Calibur Durchflußzytometer (Becton Dickinson) analysiert.

Beispiel I

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

(1) Wirkstoff	50,0 mg	
(2) Milchzucker	98,0 mg	
(3) Maisstärke	50,0 mg	
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg	
(5) Magnesiumstearat	2,0 mg	
Summe	215,0 mg	

Herstellung

[0063] (1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt.

Beispiel II

Kapsel mit 50 mg Wirkstoff

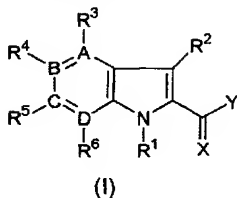
Zusammensetzung

(1) Wirkstoff	50,0 mg	
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg	
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg	
(4) Magnesiumstearat	2,0 mg	
Summe	160,0 mg	

[0064] (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel 1



worin

R1 Wasserstoff, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, vorzugsweise Acetyl, (C1-C3)-Alkyl, Mono-(C1-C6)-Alkylamino-(C1-C6)-alkyl, Di-(C1-C6)-Alkylamino-(C1-C6)-alkyl, wobei die beiden (C1-C6)-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O oder S-Glieder aufweist, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkyl oder (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkoxy-(C1-C6)-alkyl bedeutet;

R2 ein Wasserstoffatom, Halogen, Cyano, Nitro, (C1-C6)-Alkyl, mit ein oder mehreren Halogenatomen substituiertes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit ein oder mehreren Halogenatomen substituiertes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkynyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, (C1-C6)-Alkoxy, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyloxy, (C1-C6)-Alkylcarbonyloxy, (C1-C4)-Alkylthio, (C1-C4)-Alkylsulfinyl, (C1-C4)-Alkylsulfonyl, (C1-C6)-Alkoxy-(C1-C6)-alkyl, Amino, Mono-(C1-C6)-Alkylamino, Di-N,N-(C1-C6)-alkyl-amino, wobei die beiden (C1-C6)-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O oder S aufweist, (C6-C14)-Aryl, (C6-C14)-Aryloxy, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkoxy-(C1-C4)-alkyl, (C1-C6)-alkylcarbonyl, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyl, oder Hydroxyl bedeutet;

A, B, C, D unabhängig voneinander für ein Stickstoffatom (wobei R3, R4, R5 und R6 dann für das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom stehen) oder ein mit einem der Reste R3-R6 substituiertes Kohlenstoffatom stehen; R3, R4, R5 und R6 unabhängig voneinander, wenn ein Stickstoff gebunden, ein freies Elektronenpaar, oder, wenn ein Kohlenstoff gebunden, Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkynyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy, vorzugsweise Methylendioxy, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyloxy, (C1-C6)-Alkylcarbonyloxy, (C1-C4)-Alkylthio, (C1-C4)-Alkylsulfinyl, (C1-C4)-Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxy-(C1-C6)-alkylester, Carboxamid, N-(C1-C4)-Alkyl-carboxamid, N,N-di-(C1-C4)-alkyl-carboxamid, (C1-C6)-Alkoxy-(C1-C6)-alkyl, Amino, Mono-(C1-C6)-Alkylamino, N,N-di-(C1-C6)-alkylamino wobei die beiden C1-C6-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O oder S aufweist, (C6-C14)-Aryl, (C6-C14)-Aryloxy, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkoxy-(C1-C4)-alkyl, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyl, Hydroxyl, wobei zwei direkt benachbarte Reste miteinander verbunden sein können, bedeuten;

Y unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden substituiertes (C6-C14)-Aryl, vorzugsweise Phenyl oder 1- oder 2-Naphthyl, oder unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden mindestens ein bis vier N, NH, N-(C1-C6)-alkyl, O und/oder S als Ringglieder aufweisendes (C1-C13)-Heteroaryl oder unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden substituiertes (C3-C8)-Cycloalkyl, wobei die gleichen oder verschiedenen Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom oder Jod; Cyano; geradkettig oder verzweigtes Cyano-(C1-C6)-alkyl; Hydroxy; mit ein oder mehreren Hydroxy substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl; Carboxy; Carboxy-(C1-C6)-alkylester, Carboxamid; N-(C1-C6)-Alkylcarboxamid, N,N-di-(C1-C4)-alkyl-carboxamid, Nitro, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, geradkettig oder verzweigtes (C2-C6)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigtes (C2-C6)-Alkynyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy, vorzugsweise Methylendioxy, Thio (-SH), geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylthio, (C1-C6)-Alkylsulfinyl, (C1-C6)-Alkylsulfonyl, (C1-C6)-Alkoxy-(C1-C6)-alkyl, Amino, geradkettig oder verzweigtes Mono-(C1-C6)-Alkylamino, geradkettig oder verzweigtes N,N-di-(C1-C6)-alkyl-amino wobei die beiden (C1-C6)-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O und/oder S aufweisen kann, (C6-C14)-Aryl, (C6-C14)-Aryloxy, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkoxy-(C1-C6)-alkyl, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyl, geradkettig oder verzweigtes Mono- und N,N-di-(C1-C6)-Al-

kylcarbonylamino, geradkettig oder verzweigtes Mono- und N,N-di-(C1-C6)-Alkoxy carbonylamino, geradkettig oder verzweigtes N-(C1-C6)-alkylcarbonyl-N-(C1-C6)-alkyl-amino, geradkettig oder verzweigtes N-(C1-C6)-alkoxy carbonyl-N-(C1-C6)-alkyl-amino, Formylamino, Formyl, wobei zwei direkt benachbarte Reste miteinander verbunden sein können, bedeutet:

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, für NH, oder für eine geminal (am gleichen C-Atom) substituiertes Hydroxy und Wasserstoff (-CH(OH)-)steht;

deren Stereoisomere, deren Tautomere, deren Gemische sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze davon, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen in Säugetieren.

2. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R1–R6, A, B, C, D, X und Y die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R3–R6 für geradkettig oder verzweigtes (C1–C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; geradkettig oder verzweigtes (C1–C6)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; geradkettig oder verzweigtes (C1–C6)-Alkylendioxy, vorzugsweise Methylendioxy, Hydroxyl; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1–C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1–C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl; steht.

3. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß daß R1, R2, R3, R5, R6, A, B, C, D, X und Y die vorstehend genannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß der Rest R4 für geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy (wobei das zweite Sauerstoffatom wahlweise der Rest R4 oder R6 sein kann), vorzugsweise Methylendioxy, Hydroxyl; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl; steht.

4. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R1, R2, R3, R5, R6, A, B, C, D, X und Y die vorstehend genannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß der Rest R4 für geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, steht.

5. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R1, R2, R3, R5, R6, A, B, C, D, X und Y die vorstehend genannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß der Rest R4 für Methoxy steht.

6. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R1-R6, A, B, C, D und X die vorstehend genannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß der Rest Y für substituiertes oder unsubstituiertes (C6-C14)-Aryl oder mindestens ein bis vier N, NH, O und/oder S als Ringglied aufweisendes (C1-C13)-Heteroaryl steht.

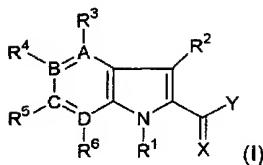
7. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R1–R6, A, B, C, D und X die vorstehend genannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß der Rest Y für (C6-C14)-Aryl oder mindestens ein N, NH, O und/oder S als Ringglied aufweisendes (C1-C13)-Heteroaryl, welches mindestens mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Amino, Halogen, Nitro, Cyano, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; Hydroxyl; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy; mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, substituiert ist, steht.

8. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R1-R6, A, B, C, D und X die vorstehend genannte Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß Rest Y für einen 1-Phenyl-Rest, welcher unsubstituiert oder mit Wasserstoff, 3,4-Dichlor-, 2- oder 3-Methoxy-, 2,4-Dimethoxy-, 3-Nitro-3-Trifluormethyl-, 2,3,4-Trimethoxy-, 3,4,5-Trimethoxy substituiert ist, steht.

9. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments mit antimitotischer Wirkung in Säugetieren.

10. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments zur direkten und/oder indirekten Inhibierung der Tubulinpolymerisation in Säugetierzellen.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

R1 Wasserstoff, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, vorzugsweise Acetyl, (C1-C6)-Alkyl, Mono-(C1-C6)-Alkylamino-(C1-C6)-alkyl, Di(C1-C6)-amino-(C1-C6)-alkyl, wobei die beiden (C1-C6)-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O oder S-Glieder aufweist, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkyl. (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkoxy-(C1-C6)-alkyl bedeutet:

R2 ein Wasserstoffatom, Halogen, Cyano, Nitro, (C1-C6)-Alkyl, mit ein oder mehreren Halogenatomen substituiertes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit ein oder mehreren Halogenatomen substituiertes (C1-C6)-Al-

koxyl, vorzugsweise Trifluormethoxy, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, (C1-C)-Alkoxy, (C1-C)-Alkoxy-carbonyloxy, (C1-C)-Alkyl-carbonyloxy, (C1-C)-Alkylthio, (C1-C)-Alkylsulfonil, (C1-C4)-Alkylsulfonil, (C1-C4)-Alkoxy-, (C1-C4)-alkyl, Amino, Mono-(C1-C)-Alkylamino, Di-(C1-C)-alkyl)-amino wobei die beiden C1-C4-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C4)-Alkyl-, O oder S aufweist, (C6-C14)-Aryl, (C6-C14)-Aryloxy, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C4)-alkoxy-(C1-C4)-alkyl, (C1-C6)-alkylcarbonyl, (C1-C6)-Alkoxy-carbonyl, oder Hydroxy bedeutet;

A, B, C, D unabhängig voneinander für ein Stickstoffatom (wobei R3, R4, R5 und R6 dann für das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom stehen) oder ein mit einem der Reste R3–R6 substituiertes Kohlenstoffatom stehen;

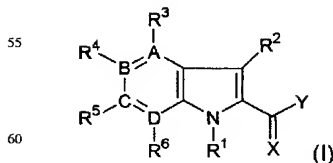
10 R3, R4, R5 und R6 unabhängig voneinander, wenn an Stickstoff gebunden, ein freies Elektronenpaar, oder, wenn an Kohlenstoff gebunden, Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Tri-
fluormethyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise
15 Trifluormethoxy, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkynyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy, (C1-C6)-Alkoxycarbonyloxy, (C1-C6)-Alkylcarboxyloxy, (C1-C)-Alkylthio, (C1-C4)-Alkylsulfinyl, (C1-C4)-Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxy-(C1-C6)-alkylester, Carboxamid, N-(C1-C4)-Alkylcarboxamid, N,N-di-(C1-C4)-alkyl-carboxamid, (C1-C6)-Alkoxy-(C1-C6)-alkyl, Amino, Mono-(C1-C6)-Alkylamino, Di-(C1-C6)-alkyl-amino wobei die beiden C1-C4-Alkylreste
20 miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C4)-Alkyl, O oder S aufweist, Aryl, Aryloxy, Aryl-(C1-C4)-alkyl, Aryl-(C1-C4)-alkoxy-(C1-C4)-alkyl, (C1-C6)-Alkylcarboxyl, (C1-C6)-Alkoxy-carboxyl, Hydroxy, wobei zwei direkt benachbarte Reste miteinander verbunden sein können, bedeuten;

Y unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden substituiertes (C10-C14)-Aryl, vorzugsweise 1- oder 2-Naphthyl, oder unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden substituiertes mindestens ein bis vier N, NH, N-(C1-C6)-alkyl, O und/oder S als Ringglieder aufweisendes (C1-C13)-Heteroaryl oder unsubstituiertes oder ganz oder teilweise gleich oder verschieden substituiertes (C3-C8)-Cycloalkyl, wobei die gleichen oder verschiedene Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogenen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom oder Jod; Cyano; geradkettig oder verzweigtes Cyano-(C1-C6)-alkyl; Hydroxyl; mit ein oder mehreren Hydroxy substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl; Carboxyl; Carboxy-(C1-C6)-alkylester; Carboxamid; N-(C1-C6)-Alkylcarboxamid, N,N-di-(C1-C4)-alkyl-carboxamid, Nitro, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Trifluormethoxy, geradkettig oder verzweigtes (C2-C6)-Alkenyl, geradkettig oder verzweigtes (C2-C6)-Alkinyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylendioxy, vorzugsweise Methylendioxy, Thio(-SH), geradkettig oder verzweigtes (C1-C6)-Alkylthio, (C1-C6)-Alkylsulfanyl, (C1-C6)-Alkylsulfonyl, (C1-C6)-Alkoxy-(C1-C6)-alkyl, Amino, geradkettig oder verzweigtes Mono-(C1-C6)-Alkylamino, geradkettig oder verzweigtes N,N-di-(C1-C6)-alkyl-amino wobei die beiden (C1-C6)-Alkylreste miteinander einen Ring bilden können, welcher gegebenenfalls ein oder mehrere NH, N-(C1-C6)-Alkyl, O und/oder S aufweisen kann, (C6-C14)-Aryl, (C6-C14)-Aryloxy, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkyl, (C6-C14)-Aryl-(C1-C6)-alkoxy-(C1-C6)-alkyl, (C1-C6)-Alkylcarbonyl, (C1-C6)-Alkoxycarbonyl, geradkettig oder verzweigtes Mono- und N,N-di-(C1-C6)-Alkylcarbonyl-amino, geradkettig oder verzweigtes Mono-N- und N,N-di-(C1-C6)-Alkoxycarbonylamino, geradkettig oder verzweigtes N-(C1-C6)-alkylcarbonyl-N-(C1-C6)-alkyl-amino, geradkettig oder verzweigtes N-(C1-C6)-alkoxycarbonyl-N-(C1-C6)-alkyl-amino, Formylamino, Formyl, wobei zwei direkt benachbarte Reste miteinander verbunden sein können, bedeutet;

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, für NH, oder für eine geminal (am gleichen C-Atom) substituiertes Hydroxy und Wasserstoff (-CH(OH)-)steht;

deren Stereoisomere, deren Tautomere, sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze davon, ausgenommen die racemischen Verbindungen gemäß Formel I mit $R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = R_6 =$ Wasserstoff, $X =$ Sauerstoff oder, wenn $R_4 = H$, geminal substituiertes Hydroxyl und Wasserstoff, $Y = 3$ -Carboxy-pyridin-4-yl und $R_4 =$ Wasserstoff oder Methoxy sowie die Verbindungen 2-Cyclopropylcarbonylindol und 2-Cyclohexylcarbonylindol.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 11



65 worin A, B, C, D, X, Y, und R1 bis R6 die Bedeutung gemäß Anspruch 13 haben, einschließlich der Verbindungen gemäß Formel I mit $R1 = R2 = R3 = R5 = R6 =$ Wasserstoff, $X =$ Sauerstoff oder, wenn $R4 = H$, geminal substituiertes Hydroxyl und Wasserstoff, $Y = 3$ -Carboxy-pyridin-4-yl und $R4 =$ Wasserstoff oder Methoxy, sowie der Verbindungen 2-Cyclopropylcarbonylindol und 2-Cyclohexylcarbonylindol zur Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Antitumormittel.

13. Antitumormittel, enthaltend eine wirksame Menge von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel

gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

14. Arzneimittel, insbesondere Antitumormittel, enthaltend eine wirksame Menge von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß den Ansprüchen 11 oder 12, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

15. Arzneimittel gemäß Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß es oral, peroral oder topisch einem Säugetier verabreicht werden kann.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -